

# Diagnostische und Therapeutische Optionen beim Management von Patientinnen mit Zervixkarzinom

## Abstract

Hintergrund: Die vorliegende Studie verfolgte zwei Ziele. Das erste Ziel der Studie war es zu untersuchen, inwiefern eine prätherapeutische Positronen-Emissions-Tomographie / Computer Tomographie (PET/CT) das klinische Management von Patientinnen mit primärem Zervixkarzinom beeinflussen könnte. Das zweite Ziel der Studie war es, das optimale Intervall zwischen primärer Radio-Chemotherapie und anschliessender einfacher Hysterektomie zu finden. Patientinnen und Methode: Zwischen 1998 und März 2008 wurden im Universitätsspital Zürich 63 Patientinnen mit der Diagnose eines Zervixkarzinoms therapiert. In dieser retrospektiven Studie wurden sie in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe A besteht aus 34 Patientinnen welche mittels radikaler Hysterektomie nach Wertheim-Meigs behandelt wurde. Gruppe B besteht aus 29 Patientinnen die zuerst radio- bzw. radiochemotherapiert und danach einfach hysterektomiert wurden. Sowohl Gruppe A als auch Gruppe B wurden noch danach stratifiziert, ob prätherapeutisch eine PET-CT durchgeführt wurde. Die Gruppen wurden bezüglich des Auftretens von Rezidiven oder Metastasen miteinander verglichen. Zur Findung des optimalen Intervalls zwischen Radio-Chemotherapie und anschliessender einfacher Hysterektomie wurden Operationszeiten und Blutverlust bei der einfachen Hysterektomie in Abhängigkeit des Intervalls untersucht. Resultate: Die mittleren Follow up Zeit betrug 36.6 (0 - 108) Monate bei Gruppe A und 28.4 Monate (0 - 83) bei Gruppe B. Neun Patientinnen der Gruppe A (26%) entwickelten im Intervall von  $17.5 \pm 18$  Monaten Rezidive oder Metastasen. Bei Gruppe B waren es fünf (17%) Patientinnen welche nach durchschnittlich  $18.4 \pm 10.8$  Monaten Rezidive oder Metastasen entwickelten. Die Differenz war nicht signifikant. Sieben der neun Patientinnen der Gruppe A mit Metastasen oder Rezidiven wurden peritherapeutisch mittels PET/CT Untersuchung abgeklärt. Insgesamt erhielten 17 Patientinnen der Gruppe A eine PET/CT Untersuchung. Vier der fünf Patientinnen der Gruppe B mit Metastasen oder Rezidiven wurden peritherapeutisch mit PET/CT untersucht. Insgesamt erhielten 20 Patientinnen der Gruppe B eine peritherapeutische PET/CT Untersuchung. Bei Gruppe A hatten 16 Patientinnen (47%) intra- oder postoperative Komplikationen. Bei Gruppe B hatten neun Patientinnen (31%) intra- oder postoperative Komplikationen. Die Regressionsanalyse der Operationszeit und des Blutverlustes bei einfacher Hysterektomie ergab, dass diese 8 bis 12 Wochen nach Radio-Chemotherapie am niedrigsten waren. Schlussfolgerung: Die Patientinnen mit primärer Radiochemotherapie (Gruppe B) hatten ein vergleichbares Outcome wie diejenigen, welche primär mittels radikaler Hysterektomie (Gruppe A) behandelt wurden. Dies ist insofern interessant, als Patientinnen der Gruppe B in deutlich höheren Tumorstadien therapiert wurden. Vermutlich gibt es in der Gruppe A eine Anzahl Patientinnen bei welchen das initiale Tumorstadium unterschätzt wurde. Mit einer präoperativen PET/CT Untersuchung lassen sich in dieser Studie keine Verbesserung in Bezug auf Rezidivrate oder Metastasen erzielen. Die einfache Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom wird am sinnvollsten, das heisst mit geringstem Blutverlust und Zeitaufwand, zwei Monate nach abgeschlossener Radio-Chemotherapie durchgeführt. Die Operationszeit und der Blutverlust als Surrogatmarker für den Schwierigkeitsgrad des Eingriffs sind vor und nach diesem Intervall deutlich höher.

Universitätsspital Zürich  
Departement für Frauenheilkunde  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. R. Zimmermann

Klinik und Poliklinik für Gynäkologie  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Fink

---

Arbeit unter der Leitung von PD Dr. med. R. Hornung

# Diagnostische und Therapeutische Optionen beim Management von Patientinnen mit Zervixkarzinom

## **Inaugural-Dissertation**

Zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät  
der Universität Zürich

Vorgelegt von Sabina Fischer  
von Luzern

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. D. Fink  
Zürich 2009

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	5
3. Patientinnen und Methode	8
4. Resultate	13
5. Diskussion	26
6. Literaturverzeichnis	33
7. Anhang	35
8. Verdankungen	46
9. Curriculum vitae	47

## *1. Zusammenfassung*

### **Hintergrund:**

Die vorliegende Studie verfolgte zwei Ziele. Das erste Ziel der Studie war es zu untersuchen, inwiefern eine prätherapeutische Positronen-Emissions-Tomographie / Computer Tomographie (PET/CT) das klinische Management von Patientinnen mit primärem Zervixkarzinom beeinflussen könnte.

Das zweite Ziel der Studie war es, das optimale Intervall zwischen primärer Radio-Chemotherapie und anschliessender einfacher Hysterektomie zu finden.

### **Patientinnen und Methode:**

Zwischen 1998 und März 2008 wurden im Universitätsspital Zürich 63 Patientinnen mit der Diagnose eines Zervixkarzinoms therapiert. In dieser retrospektiven Studie wurden sie in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe A besteht aus 34 Patientinnen welche mittels radikaler Hysterektomie nach Wertheim-Meigs behandelt wurde. Gruppe B besteht aus 29 Patientinnen die zuerst radio- bzw. radiochemotherapiert und danach einfach hysterektomiert wurden. Sowohl Gruppe A als auch Gruppe B wurden noch danach stratifiziert, ob prätherapeutisch eine PET-CT durchgeführt wurde. Die Gruppen wurden bezüglich des Auftretens von Rezidiven oder Metastasen miteinander verglichen.

Zur Findung des optimalen Intervalls zwischen Radio-Chemotherapie und anschliessender einfacher Hysterektomie wurden Operationszeiten und Blutverlust bei der einfachen Hysterektomie in Abhängigkeit des Intervalls untersucht.

### **Resultate:**

Die mittleren Follow up Zeit betrug 36.6 (0 – 108) Monate bei Gruppe A und 28.4 Monate (0 – 83) bei Gruppe B. Neun Patientinnen der Gruppe A (26%) entwickelten im Intervall von  $17.5 \pm 18$  Monaten Rezidive oder Metastasen. Bei Gruppe B waren es fünf (17%) Patientinnen welche nach durchschnittlich  $18.4 \pm 10.8$  Monaten Rezidive oder Metastasen entwickelten. Die Differenz war nicht signifikant.

Sieben der neun Patientinnen der Gruppe A mit Metastasen oder Rezidiven wurden peritherapeutisch mittels PET/CT Untersuchung abgeklärt. Insgesamt erhielten 17 Patientinnen der Gruppe A eine PET/CT Untersuchung. Vier der fünf Patientinnen der Gruppe B mit Metastasen oder Rezidiven wurden peritherapeutisch mit PET/CT

untersucht. Insgesamt erhielten 20 Patientinnen der Gruppe B eine peritherapeutische PET/CT Untersuchung.

Bei Gruppe A hatten 16 Patientinnen (47%) intra- oder postoperative Komplikationen.

Bei Gruppe B hatten neun Patientinnen (31%) intra- oder postoperative Komplikationen.

Die Regressionsanalyse der Operationszeit und des Blutverlustes bei einfacher Hysterektomie ergab, dass diese 8 bis 12 Wochen nach Radio-Chemotherapie am niedrigsten waren.

### **Schlussfolgerung:**

Die Patientinnen mit primärer Radiochemotherapie (Gruppe B) hatten ein vergleichbares Outcome wie diejenigen, welche primär mittels radikaler Hysterektomie (Gruppe A) behandelt wurden. Dies ist insofern interessant, als Patientinnen der Gruppe B in deutlich höheren Tumorstadien therapiert wurden. Vermutlich gibt es in der Gruppe A eine Anzahl Patientinnen bei welchen das initiale Tumorstadium unterschätzt wurde. Mit einer präoperativen PET/CT Untersuchung lassen sich in dieser Studie keine Verbesserung in Bezug auf Rezidivrate oder Metastasen erzielen.

Die einfache Hysterektomie bei Patientinnen mit Zervixkarzinom wird am sinnvollsten, das heisst mit geringstem Blutverlust und Zeitaufwand, zwei Monate nach abgeschlossener Radio-Chemotherapie durchgeführt. Die Operationszeit und der Blutverlust als Surrogatmarker für den Schwierigkeitsgrad des Eingriffs sind vor und nach diesem Intervall deutlich höher.

## 2. Einleitung

Jährlich erkranken in den USA 10520 Frauen an einem primären Zervixkarzinom mit einer Mortalität von 3.7% [1]. In der Schweiz erkranken jedes Jahr etwa 249 Frauen an einem Zervixkarzinom. Der Anteil an allen Krebsneuerkrankungen beträgt 1.6%. Von den betroffenen Frauen sind 40% zwischen 25 und 50 Jahre alt. Der Anteil an allen Krebs-Todesfällen beträgt 1.3% [2, 3].

Aufgrund der histologischen Sicherung der Diagnose und der klinischen Untersuchung erfolgt die Stadieneinteilung der Erkrankung in die FIGO-Klassifikation (siehe Anhang 1). Solange das Karzinom auf die Zervix uteri beschränkt ist, kann die Patientin durch eine chirurgische Intervention meist geheilt werden. Verlässt der Tumor die Zervix, infiltriert den Aufhängeapparat des Uterus, die sogenannten Parametrien oder die lokoregionären Lymphknoten, dann ist die primäre Radio-Chemotherapie die Behandlung mit der höchsten Heilungschance. Infiltriert der Tumor Darm oder Blase, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit einer kurativen Therapie massiv.

Die Heilungschancen der Patientin sind also von der Wahl des geeigneten Therapieverfahrens abhängig. Die Entscheidung für die eine oder andere Therapiemodalität hängt ihrerseits vom exakten Staging der Tumorerkrankung ab. Der klinischen Beurteilung sind Grenzen der Untersuchungstechnik gesetzt. Die Folge davon sind Unter- oder Überschätzungen des Tumorstadiums mit konsekutiv falscher therapeutischer Weichenstellung. Obwohl nicht klinischer Standard, werden nicht selten radiologische Zusatzuntersuchungen ergänzend zum Staging hinzugezogen. Die konventionellen radiologischen Untersuchungsmethoden für ein Tumorstaging des Zervixkarzinoms sind heute die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRI). Obwohl sie weit verbreitet sind können sie doch falsch negative oder falsch positive Resultate aufzeigen [4]. Einerseits sind kleine Gewebevolumina (Durchmesser <1cm) radiologisch oft nicht erkennbar. Zudem kann radiologisch oft nicht zwischen Tumorgewebe, nekrotischen Gewebe oder Narbengewebe unterschieden werden.

Die Positronenemissionstomographie (PET) erkennt ein Gewebe an dessen metabolischen oder funktionellen Aktivitäten. Die PET gebraucht radioaktive Moleküle die sich in Geweben mit erhöhtem Metabolismus, also zum Beispiel in

Tumorgewebe ansammeln. Das meist gebrauchte Radioisotop ist 18-Fluoro-deoxy-glucose (FDG). Sie ist ein Glucoseanalog, das mittels Glucosetransporter in die Zelle transportiert wird und sich dort ablagert, da es keinem weiteren Metabolismus unterliegt. Die Ablagerung in den einzelnen Zellen korreliert mit dem Zellmetabolismus für Glucose und somit auch mit dem Malignitätspotential. Die Radioaktivität der Glukosemoleküle kann ausserhalb des Körpers detektiert werden, was eine Lokalisation von Tumoren oder Metastasen erlaubt. Neue Technologien erlauben eine Kombination von FDG-PET und CT. Dadurch erhalten wir Bilder die uns gleichzeitig physiologische (durch FDG-PET) und anatomische (durch CT) Informationen liefern. Dadurch kann eine deutlich erhöhte Sensitivität für die Lokalisation von Tumoren und deren Metastasen erreicht werden [5-8].

Wie bereits erwähnt erfolgt die Therapie des Zervixkarzinoms stadienabhängig. Sehr frühe Stadien können durch eine grosszügige Konisation oder eine einfache Hysterektomie behandelt werden. Die Stadien IA2, IB1 und meist IIA werden durch eine radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs-Okabayashi operiert (siehe Anhang 2). Ungleich der einfachen Hysterektomie werden bei der sehr viel aufwendigeren und riskanteren radikalen Hysterektomie die gesamten Parametrien und die lokoregionären Lymphknoten mit entfernt. Bestätigt die histologische Aufarbeitung der Operationspräparate die präoperative Stadieneinteilung, dann ist mit der radikalen Hysterektomie die Behandlung der Patientin abgeschlossen. Wird aber postoperativ eine Infiltration des Tumors in die Parametrien oder in die Lymphknoten diagnostiziert, dann muss zusätzlich eine perkutane Radiotherapie des Beckens angeschlossen werden. Diese erhöht zwar die onkologische Sicherheit, ist aber nach einer radikalen Hysterektomie mit einer zusätzlichen Morbidität vergesellschaftet.

Die Tumorstadien IB2, IIB, III und IV werden in der Regel durch eine primäre Radio-Chemotherapie behandelt. Da nach abgeschlossener Radiotherapie histologisch gelegentlich noch Tumorzellen nachweisbar sind wird in neuerer Zeit gelegentlich im Anschluss an die Radiotherapie eine einfache Hysterektomie, also eine Entfernung des Uterus ohne Entfernung von Parametrien oder Lymphknoten, angeschlossen. Die Indikation, sowie der optimale Zeitpunkt dafür werden kontrovers diskutiert.

Die vorliegende retrospektive Studie verfolgte zwei Ziele. Erstens sollte untersucht werden, inwiefern die PET-CT bei der Entscheidungsfindung der geeigneten

Therapie beim Zervixkarzinom hilfreich sein kann. Das Zielkriterium war dabei die Häufigkeit von Rezidiven oder Metastasen in den einzelnen Gruppen. Zweitens sollte untersucht werden innerhalb welchen Intervalls eine einfache Hysterektomie an die abgeschlossene Radiotherapie angeschlossen werden kann. Die Zielkriterien waren dabei die Operationsdauer, der Blutverlust und die Komplikationsrate.



### *3. Patientinnen und Methoden*

#### 3.1 Patientinnen:

In einer retrospektiven Analyse untersuchten wir 63 Patientinnen die zwischen Januar 1998 und März 2008 am Universitätsspital Zürich mit der Diagnose eines primären Zervixkarzinoms (FIGO I-IV) behandelt wurden.

Es wurden nur Patientinnen in die Studie eingeschlossen, welche eine Therapie bestehend aus Radio-, bzw. Radiochemotherapie in Kombination mit einer Hysterektomie erhielten.

Die Patientinnen wurden in drei Gruppen aufgeteilt.

Die Gruppe A besteht aus 34 (51%) Patientinnen, welche die Radiotherapie nach einer Wertheimschen Radikaloperation erhielten.

Die Gruppe B besteht aus 29 (43%) Patientinnen. Sie wurden zuerst radiotherapiert und erhielten danach eine einfache Hysterektomie.

Eine dritte Gruppe, bestehend aus 4 Patientinnen welche die Radiotherapie aus verschiedenen Gründen nicht zu Ende führten, wurde aus der Studie ausgeschlossen.

37 (55%) Patientinnen der Gruppen A oder B wurden perioperativ mittels PET-CT untersucht.

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung aller Patientinnendaten bezüglich Alter, histologischer Tumordaten und Tumorstadium.

Tabelle 1. Patientinnen Charakteristika

<b>Patientinnen</b>		<b>(n)</b>	<b>%</b>
Gruppe A		34	51%
Gruppe B		29	43%
RT verweigert oder abgebrochen		4	6%
PET/CT Untersuchung (Gruppen A oder B)		37	55%
<b>Alter bei Erstdiagnose</b>			
Mittel $\pm$ SD		53.9 $\pm$ 14.1	
Altersspanne		26–84	
<b>Histologie</b>		<b>(n)</b>	<b>%</b>
Plattenepithelkarzinom		50	79%
Adenokarzinom		10	16%
nicht bekannt (n)		3	5%
<b>FIGO - Stadium</b>		<b>(n)</b>	<b>%</b>
<b>IB</b>			
Gruppe A		21	62%
Gruppe B		6	21%
<b>IIA</b>			
Gruppe A		4	12%
Gruppe B		6	21%
<b>IIB</b>			
Gruppe A		6	18%
Gruppe B		11	38%
<b>IIIA</b>			
Gruppe A		0	0%
Gruppe B		0	0%
<b>IIIB</b>			
Gruppe A		2	6%
Gruppe B		4	14%
<b>IVA</b>			
Gruppe A		0	0%
Gruppe B		2	7%
<b>IVB</b>			
Gruppe A		1	3%
Gruppe B		0	0%

### 3.2 Radiotherapie:

32 Patientinnen der Gruppe A erhielten eine perkutane Radiotherapie zwischen 44Gy und 65.4Gy. Davon erhielten 17 Patientinnen zusätzlich eine intracavitäre High-Dose-Radiation-Therapie (HDR-Therapie) zwischen 5Gy und 15Gy. Zwei Patientinnen dieser Gruppe wurden nur mit HDR-Therapie bis 25Gy bestrahlt. 29 Patientinnen der Gruppe B erhielten eine perkutane Radiotherapie zwischen 44Gy und 90Gy. 21 Patientinnen erhielten zusätzlich eine intracavitäre HDR-Therapie zwischen 5Gy und 34Gy.

### 3.3 PET-CT Untersuchung:

Insgesamt wurden 17 Patientinnen der Gruppe A peritherapeutisch mit PET/CT untersucht. Eine präoperative PET/CT Untersuchung bei Patientinnen der Gruppe A fand vor Beginn einer Therapie statt. Eine postoperative Untersuchung fand zwischen der radikalen Hysterektomie und der Radiotherapie statt. Eine Patientin erhielt eine posttherapeutische Aufnahme nach abgeschlossener Therapie.

20 Patientinnen der Gruppe B wurden peritherapeutisch mittels PET-CT untersucht, sieben Patientinnen, vor Beginn einer Behandlung. 12 Patientinnen wurden präoperativ nach abgeschlossener Radiotherapie mit PET-CT untersucht. Zwei Patientinnen erhielten insgesamt drei PET-CT Untersuchungen. Eine Patientin wurde prä- und posttherapeutisch untersucht. Eine Patientin wurde nur posttherapeutisch untersucht. Eine Patientin wurde während der Radiotherapie mit PET-CT untersucht.

### 3.4 Operative Therapie:

Acht Patientinnen der Gruppe A erhielten präoperativ eine PET/CT Untersuchung. Sieben wurden nach Wertheim (Piver III) operiert, eine Patientin nach Piver II. Neun Patientinnen der Gruppe A welche eine Bildgebung postoperativ oder posttherapeutisch erhalten haben, wurden ebenfalls nach Wertheim (Piver III) operiert. Drei Patientinnen der Gruppe A ohne präoperative Bildgebung wurden nach TeLinde (Piver I) operiert. Die restlichen 14 Patientinnen der Gruppe A ohne präoperative Bildgebung wurden nach Wertheim mit oder ohne Adnexektomie operiert.

18 Patientinnen der Gruppe B erhielten eine radikale abdominale Hysterektomie nach Wertheim (Piver III) mit oder ohne Adnexektomie. Fünf Patientinnen der Gruppe B wurden nach TeLinde (Piver I) mit Adnexektomie, sechs Patientinnen nach Piver II operiert. Die Operation fand bei Gruppe B im Schnitt 8.79 Wochen (1 – 30 Wochen) nach der Radiotherapie statt. 13 Patientinnen dieser Gruppe erhielten zwischen der Radiotherapie und der operativen Therapie eine PET/CT Untersuchung. Bei ihnen wurde anhand des Resultats über das operative Vorgehen entschieden.

### 3.5 Follow up:

Nach der Behandlung liessen sich die Patientinnen wahlweise von den Radioonkologen, Gynäkologen oder niedergelassenen Frauenärzten weiterbetreuen. Zur Erstellung der Follow-up Studie wurden sämtliche in der Krankengeschichte der Patientin erwähnten Ärzte und Ärztinnen mit einem standardisierten Brief angeschrieben (Fragebogen siehe Anhang 3).

Bei total fünf Patientinnen (8%) liessen sich nach Spitalaustritt keine weiteren Daten eruieren. Dies weil wenige Follow-up Briefe zurückgeschickt wurden oder die Patientinnen bei den angeschriebenen Ärzten keine Nachkontrollen durchführen liessen. Zwei Patientinnen zogen unmittelbar nach der Therapie ins Ausland. Die Follow-up Zeit wurde begann ab dem Zeitpunkt der abgeschlossenen Therapie.

### 3.6 Rezidive und Metastasen:

Rezidive und Metastasen wurden bei 14 Patientinnen (22%) mit verschiedenen Methoden diagnostiziert. Die Zeit bis zum Auftreten einer allfälligen Metastase oder eines Rezidivs wird in Monaten angegeben, gerechnet ab einer abgeschlossenen Therapie.

### 3.7 Analysen und Statistik

Die statische Signifikanz zwischen den am Zervixkarzinom verstorbenen Patientinnen im Verlaufe des Follow up (in Prozenten) wurde mittels CHI-Quadrat Unabhängigkeitstest (Kontingenzanalyse) bestimmt.

Die statische Signifikanz der Anzahl metastasierender Fälle (in Prozenten) zwischen den Gruppen mit bzw. ohne PET-CT wurde ebenfalls mit dem CHI-Quadrat Unabhängigkeitstest bestimmt.

Die statistische Signifikanz der Differenzen in Blutverlust, Hospitalisationszeit, Operationsdauer und Operationsgewicht wurden mittels student-t-test ermittelt. Die statistische Signifikanz der Dauer zwischen dem Beginn der Therapien und dem Auftreten von Metastasen (in Monaten) wurde ebenfalls mittels student t-test bestimmt. p-Werte  $<0.05$  wurden als signifikant beurteilt.

## 4. Resultate

### 4.1 Vergleich des Outcome von Patientinnen nach primär radikaler Hysterektomie mit Patientinnen nach primärer Radio-Chemotherapie:

Bei der Gruppe A betrug der Follow-up durchschnittlich  $36.6 \pm 29.9$  (0 – 108) Monate und bei Gruppe B  $28.4 \pm 21.9$  Monate (0 – 83). Bei total fünf Patientinnen (8%) liessen sich keine Follow-up Daten eruieren.

Sieben Patientinnen (21%) der Gruppe A und vier Patientinnen (14%) der Gruppe B sind an den Folgen des Zervixkarzioms, im Verlaufe der Follow-up Zeit verstorben. Die Differenz ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0.05$ ). Bei der Gruppe A sind nach durchschnittlich  $17.5 \pm 18$  und bei der Gruppe B nach  $18.4 \pm 10.8$  Monaten Metastasen aufgetreten. Die Differenz ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0.05$ ). In der Gruppe B befanden sich 23 von 29 Patientinnen in einem Stadium II oder höher und in der Gruppe A befanden sich lediglich 13 von 34 Patientinnen in einem Stadium II oder höher. Tendenziell sind aber in der Gruppe A früher Metastasen aufgetreten und tendenziell sind mehr Patientinnen an den Folgen des Zervixkarzinoms verstorben.

### 4.2 Vergleich des Outcome von Patientinnen mit prätherapeutischem PET-CT vor radiakaler Hysterektomie im Vergleich mit prätherapeutischem PET-CT vor primärer Radio-Chemotherapie:

Von 17 Patientinnen der Gruppe A die peritherapeutisch mit PET-CT hinsichtlich Metastasen oder Rezidive untersucht wurden, entwickelten sechs Patientinnen (35%) im Verlaufe des Follow-up nach abgeschlossener Therapie Metastasen oder Rezidive.

Von 17 Patientinnen der Gruppe A die keine PET-CT Untersuchung erhielten, entwickelten drei Patientinnen (18%) nach abgeschlossener Therapie ein Rezidiv oder Metastasen.

Bei einer Patientin (3%) der Gruppe A wurde nach neun Monaten ein metastasierendes Zweitkarzinom neudiagnostiziert, an dessen Folgen die Patientin verstarb. Ein Zusammenhang zwischen den beiden Karzinomen konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden.

Bei einer Patientin (3%) der Gruppe A wurde mittels der postoperativen PET-CT Untersuchung eine singuläre Lymphknotenmetastase diagnostiziert. Nach der

Radiotherapie wurde die PET-CT Untersuchung nicht wiederholt, sodass die Re- oder Progredienz der Metastase nicht bekannt ist.

Von 20 Patientinnen der Gruppe B die peritherapeutisch mit PET-CT untersucht wurden, hatten vier Patientinnen (20%) nach abgeschlossener Therapie Rezidive oder Metastasen.

Von neun Patientinnen der Gruppe B die keine Untersuchung erhielten hatte eine Patientin (11%) ein Rezidiv oder Metastasen.

Die mittlere Zeit bis zum Auftreten der Metastasen in beiden Gruppen zusammen betrug 14.6 Monate  $\pm$  9.7 (1 – 54). In der Gruppe mit peritherapeutischem PET-CT traten in 10 von 37 Fällen (27%) Metastasen auf und bei der Gruppe ohne PET-CT in 4 von 26 Fällen (15.4%). Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0.05$ )

Bei der Gruppe mit peritherapeutischem PET-CT betrug die mittlere Dauer bis zum Auftreten einer Metastase oder eines Lokalrezidives 21.5  $\pm$  17.3 Monate. Dabei ist erwähnenswert, dass zwei dieser Metastasen in weniger als einem halben Jahr nach Beginn der Therapie diagnostiziert wurden. Beide wurden mittels PET-CT gesehen, welches erst nach Beginn der Therapie durchgeführt wurde und sind somit nicht als sekundäre Metastasen, sondern als primär metastasierendes Karzinom zu werten. Bei der Gruppe ohne peritherapeutische PET-CT betrug die Dauer bis zum Auftreten von Metastasen 7.8  $\pm$  4.8 Monate. Auch in dieser Gruppe waren zwei Metastasen innert weniger als einem halben Jahr nach Beginn der Therapie diagnostiziert worden und müssen somit als primär metastasierende Karzinome gewertet werden. Die Differenz zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant ( $p = 0.05$ ).

Tabelle 2 zeigt alle Patientinnen, welche zu Beginn oder während der Therapie eine PET-CT Untersuchung hatten. Für jede Patientin wurde einzeln die maximale Follow-up Zeit und der Zeitpunkt des Auftretens allfälliger Metastasen oder Rezidive berechnet.

Tabelle 2. Patientinnen mit PET-CT Untersuchung

Gruppe	Tumorstadium (FIGO)	PET-CT Untersuchung	Auftreten von Metastasen und Rezidive nach Monaten	Follow up in Monaten
A	IB	präoperativ	25	28
A	IB1	postoperativ		24
A	IB1	postoperativ		42
A	IB1	präoperativ		12
A	IB1	posttherapeutisch	54	81
A	IB2	postoperativ		3
A	IB2	posttherapeutisch	2	20
A	IB2	präoperativ		57
A	IIA	präoperativ		7
A	IIA	präoperativ	5	62
A	IIB	postoperativ		41
A	IIB	präoperativ		Keine Daten eruierbar
A	IIB	präoperativ		6
A	IIB	postoperativ	8	20
A	IIIB	präoperativ		Keine Daten eruierbar
A	IIIB	postoperativ	im PET-CT wurde postoperativ eine singuläre Lymphknotenmetastase diagnostiziert	21
A	IVB	postoperativ		78
B	IB2	prätherapeutisch präoperativ posttherapeutisch		35
B	IB2	prätherapeutisch		41
B	IB2	präoperativ		Keine Daten eruierbar
B	IB2	präoperativ		54
B	IIA	während Radiotherapie		66
B	IIA	prätherapeutisch		9
B	IIA	prätherapeutisch präoperativ		8
B	IIA	posttherapeutisch	31	39
B	IIB	prätherapeutisch		33
B	IIB	prätherapeutisch präoperativ posttherapeutisch	18	23
B	IIB	präoperativ		15
B	IIB	prätherapeutisch posttherapeutisch	klinischer Verdacht, nicht bestätigt	8
B	IIB	präoperativ		8
B	IIB	präoperativ		24
B	IIB	prätherapeutisch		7
B	IIIB	präoperativ		64
B	IIIB	präoperativ		36
B	IIIB	präoperativ		37
B	IVA	präoperativ		30
B	IVA	präoperativ		19



Tabelle 3 zeigt alle Patientinnen welche im Verlaufe der Therapie keine PET-CT Untersuchung erhielten. Für jede Patientin wurde einzeln die maximale Follow-up Zeit, sowie die Zeit bis zum Auftreten allfälliger Metastasen und Rezidive berechnet. Beide Zeiten errechnen sich ab einer abgeschlossenen Therapie

Tabelle 3. Patientinnen ohne PET-CT Untersuchung

Gruppe	Tumorstadium (FIGO)	Auftreten von Metastasen und Rezidive nach Monaten	Follow-up in Monaten
A	IB	1	8
A	IB		72
A	IB	Neudiagnose eines 2. Karzinom nach 9 Mt.	16
A	IB		108
A	IB		57
A	IB1	12	19
A	IB1		44
A	IB1		63
A	IB2		28
A	IB2		4
A	IB2		58
A	IB2		101
A	IB2		70
A	IIA		50
A	IIA	9	22
A	IIB		69
A	IIB		56
B	IB1		58
B	IB2		keine Daten eruierbar
B	IIA		15
B	IIA		33
B	IIB		32
B	IIB		keine Daten eruierbar
B	IIB	5	5
B	IIB		41
B	IIIB		83

#### 4.3 Hospitalisations- und Operationsdaten:

Tabelle 4 zeigt die Operationsdaten für alle Patientinnen der Gruppe A. Eine Patientin wurde im Ausland (Lyon, Frankreich) operiert. Vier (6.3%) Patientinnen wurden auswärts operiert. Die gesuchten Daten waren auf den vorliegenden Operationsberichten nicht vermerkt.

Tabelle 4. Patientinnen der Gruppe A

Hospitalisationstage (n)	Blutverlust (ml)	Operationsdauer (min.)	Operationspräparat-Gewicht (g)
17	2700	300	keine Daten verfügbar
15	1500	330	130
14	1700	290	100
17	2000	310	152
17	1500	330	1400
14	800	380	115
22	1600	250	80
25	900	350	183
7	400	keine Daten verfügbar	85
14	2500	350	107
14	2000	250	85
16	2200	270	180
11	800	270	162
21	keine Daten verfügbar		330
16	700	210	230
14	2000	310	110
keine Daten verfügbar			
11	800	190	30
9	800	300	67
10	1000	210	60
10	1000	240	134
12	400	190	80
14	1400	300	38
17	1000	210	159
11	1000	300	80
16	800	260	232
keine Daten verfügbar			
5	keine Daten verfügbar		101
9	keine Daten verfügbar		65
14	600	240	145
16	500	220	keine Daten verfügbar
11	500	230	keine Daten verfügbar
13	1500	250	110
10	500	220	110

Patientinnen, welche primär durch eine radikale Hysterektomie nach Wertheim behandelt wurden waren im Mittel  $14\text{Tage} \pm 4.2$  hospitalisiert. Der mittlere Blutverlust während der Operation betrug  $1210.3\text{ml} \pm 654.2$  und die mittlere Operationsdauer betrug  $270\text{min} \pm 51.8$ .

Das mittlere Gewicht des Operationspräparates betrug  $171\text{g} \pm 245$ .

Tabelle 5 zeigt die Operationsdaten für die Patientinnen der Gruppe B. Zusätzlich wurde für jede Patientin der Gruppe B die Zeit, in Anzahl Wochen, zwischen Radiotherapie und Operation berechnet mit dem Ziel eine Aussage über das Zeitfenster zwischen Operation und Radiotherapie zu machen (siehe später Abbildungen 1 & 2).

Tabelle 5. Patientinnen der Gruppe B

Hospitalisationstage (n)	Blutverlust (ml)	Operationsdauer (min.)	Operationspräparat-Gewicht (g)	Anzahl Wochen zwischen Radiotherapie und Operation
8	400	200	150	30
6	400	190	49	11
7	400	100	48	7
14	2500	280	28	1
18	200	140	50	6
7	200	90	90	22
16	600	240	160	2
7	100	75	97	13
6	100	80	45	4
9	150	115	44	9
17	450	140	60	10
14	1000	240	146	5
50	1000	250	61	24
13	200	80	125	6
6	600	210	56	5
11	500	160	33	7
7	250	120	56	6
21	700	180	130	8
6	300	135	35	13
6	200	130	52	5
8	100	120	97	6
11	1500	240	79	17
21	600	180	80	3
10	300	140	85	5
9	500	140	90	4
8	30	55	45	6
9	600	150	120	6
12	100	150	75	8
8	200	130	70	6

Diejenigen Patientinnen, welche primär radiotherapiert und erst sekundär hysterektomiert wurden waren im Mittel  $12\text{Tage} \pm 8.6$  hospitalisiert. Der mittlere Blutverlust während der Operation betrug  $489\text{ml} \pm 506.6$ , die mittlere Operationsdauer betrug  $153.8\text{min} \pm 58.4$  und das mittlere Gewicht des Operationspräparates betrug  $78\text{g} \pm 37$ . Zwischen der Radiotherapie und der Operation vergingen durchschnittlich  $8.8$  Wochen  $\pm 6.7$ .

Die Hospitalisationszeit betrug bei Gruppe A 2 Tage (17%) länger als bei Gruppe B. Die Differenz ist statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ). Der mittlere Blutverlust betrug bei Gruppe A  $721.3\text{ml}$  (148%) mehr als bei Gruppe B. Diese Differenz ist statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ). Die mittlere Operationsdauer betrug bei Gruppe A  $116.2\text{min}$  (76%) länger als bei Gruppe B. Diese Differenz ist statistisch signifikant ( $p < 0.05$ ). Das mittlere Operationsgewicht betrug bei Gruppe A  $93\text{g}$  (119%) mehr als bei Gruppe B. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant. Mittels einer Regressionskurve wurde bei Patientinnen der Gruppe B das bestmögliche Verhältnis zwischen dem operativen Blutverlust der Hysterektomie und der Zeit zwischen Ende der Radiotherapie und der Operation in Abbildung 1 evaluiert.

Die Abbildung 1 zeigt den geschätzten Blutverlust bei der einfachen Hysterektomie nach primärer Radiotherapie als Funktion des Intervalls zwischen Abschluss der Radiotherapie und Operation. Dabei zeigt sich, dass ein Radiotherapie-Hysterektomie-Intervall von weniger als 5 Wochen tendenziell mit einem höheren Blutverlust einhergeht, als ein Intervall von rund 10 Wochen.

Abb. 1.

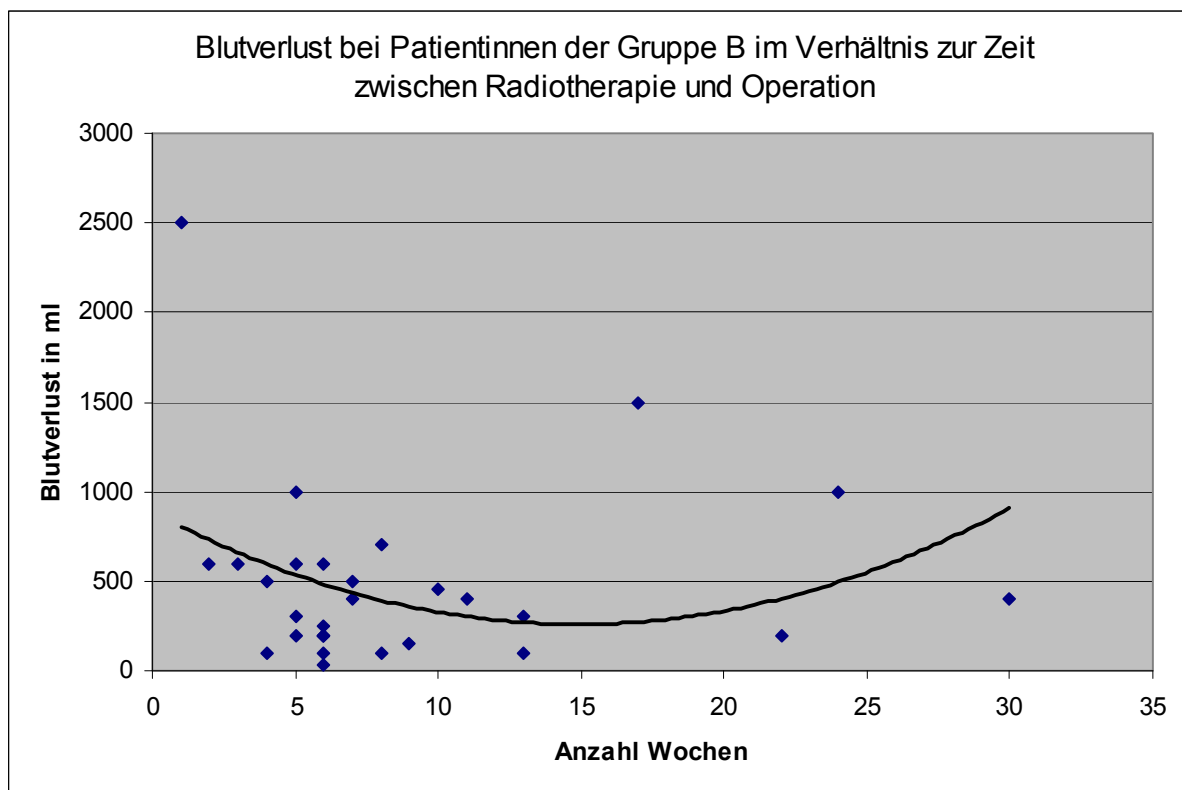


Abb. 2.



#### 4.4 Perioperative Komplikationen:

Intra- und postoperative Komplikationen wurden bei allen Patientinnen evaluiert.

Bei einer Patientin der Gruppe A wurde das Zervixkarzinom in der 20. SSW erstdiagnostiziert. Der gravide Uterus wurde operativ entfernt. 16 Patientinnen (47%) der Gruppe A hatten intra- oder postoperative Komplikationen.

Bei einer Patientin der Gruppe A wurde aufgrund einer postoperativen Schwäche der Adduktoren des Bein links und einer Hypästhesie im Bereich des N. genitofemoralis und evtl. N. femoralis ein neurologisches Konsil durchgeführt. Es ergab eine Läsion der Nn. genitofemoralis und obturatorius, fraglich des N. femoralis links. Die Läsion konnte im Verlauf nicht verfolgt werden, da keine Daten verfügbar sind.

Bei einer weiteren Patientin der Gruppe A wurde intraoperativ der N. genitofemoralis rechts akzidentell durchtrennt. Postoperativ zeigte sich eine leicht eingeschränkte Adduktion des rechten Beins, wodurch zusätzlich auf eine N. obturatorius-Läsion geschlossen wird. Durch Physiotherapie konnte die Obturator-Neuropathie gebessert werden und war bei Austritt subjektiv und objektiv kaum noch vorhanden.

Die symptomatische Lymphozele rechts einer weiteren Patientin wurde über einen separaten Stichkanal drainiert und die Patientin mit liegendem Drain nach Hause entlassen.

Eine Patientin hatte postoperativ einen paralytischen Subileus welcher mit forciertem Abführen regredient war.

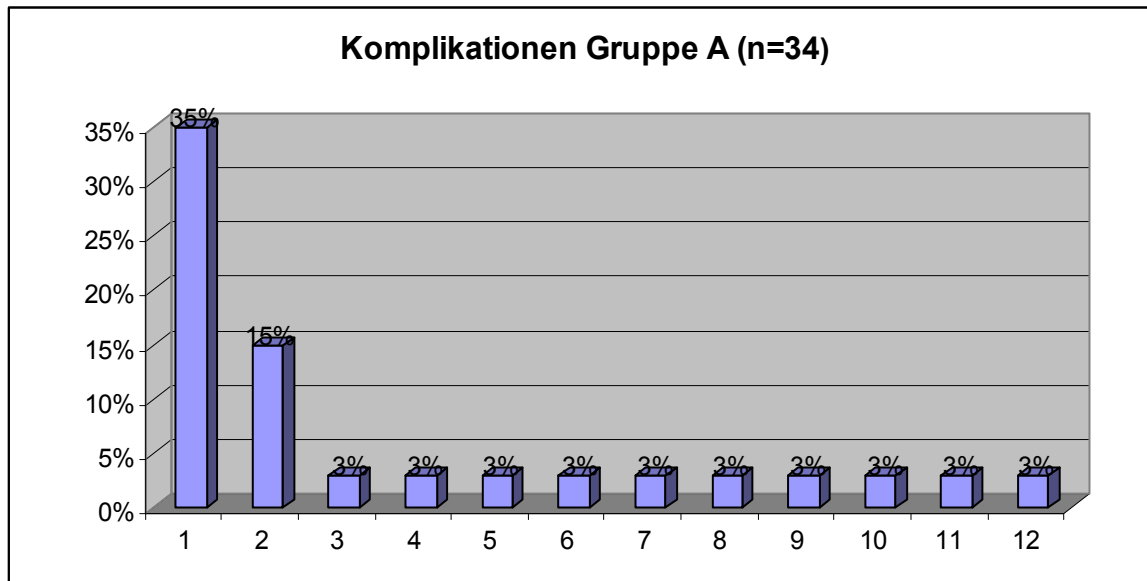
Bei postoperativen Miktionsstörungen wurde eine weitere Patientin mit einer suprapubischen Ableitung nach Hause entlassen.

Bei einer weiteren Patientin verursachte eine abdominelle Lymphabflussstörung Aszites sowie Knöchelödeme. Eine Besserung trat unter forcierter Diurese mit Lasix ein.

Abbildung 3 zeigt die perioperativen Komplikationen der Patientinnen von Gruppe A in einem Diagramm. Die jeweiligen Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl Patientinnen der Gruppe A (n=34)

Patientinnen, welche sowohl intra- als auch postoperative Komplikationen hatten, oder mehrere Komplikationen gleichzeitig, werden in Abbildung 3 mehrmals aufgeführt.

Abb. 3.



Legende (Anzahl Patientinnen) :

- 1 Perioperative Transfusion von Fremd- und Eigenblut (12)
- 2 Harnwegsinfekt (5)
- 3 Druchtrennung des N. genitofemoralis rechts, Läsion des N. obturatorius rechts (1)
- 4 Läsion des N. genitofemoralis, N. obturatorius, evtl. N. femoralis links (1)
- 5 Postoperativer Hydroureter (1)
- 6 Postoperatives Serom der Bauchdecke (1)
- 7 Symptomatische postoperative Lymphozele inguinal rechts (1)
- 8 Läsion kleiner Gefäße, implizit in der Operation behoben (1)
- 9 Epifasziales Hämatom im Bereich der Redon-Austrittsstelle links (1)
- 10 Postoperativ paralytischer Subileus (1)
- 11 Postoperativ Abflussstörung der Lymphe abdominal (1)
- 12 Postoperativere Miktionsstörungen (1)



Neun Patientinnen (31%) der Gruppe B hatten intra- oder postoperative Komplikationen.

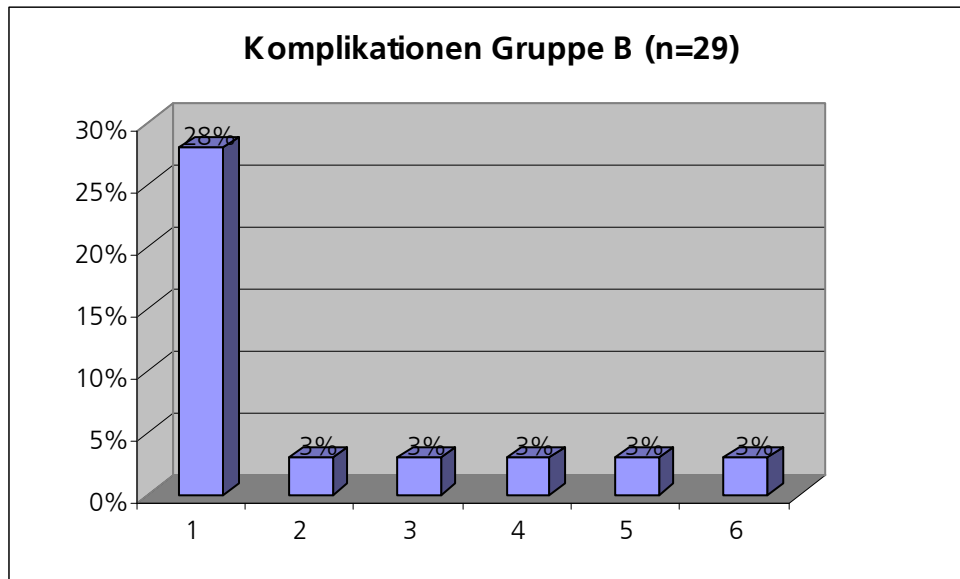
Eine Patientin der Gruppe B verspürte postoperativ eine Überwärmung, vermehrtes Schwitzen und eine Hautschuppung der linken Fußsohle. Die Beschwerden wurden im Zusammenhang mit einer iatrogenen Schädigung des vegetativen Nervensystems durch die paraaortale Lymphknotenentfernung interpretiert. Die Symptomatik war insgesamt eher regredient und die Patientin wurde über die Gutartigkeit der Symptomatik aufgeklärt.

Bei einer weiteren Patientin der Gruppe B kam es am 3. postoperativen Tag zu einem Harnverhalt mit mehrmaligem katheterisieren. Bei gutem Allgemeinbefinden wurde die Patientin mit einer suprapubischen Drainage nach Hause entlassen.

Abbildung 4 zeigt die perioperativen Komplikationen für Patientinnen der Gruppe B. Die jeweiligen Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl Patientinnen der Gruppe B (n=29).

Patientinnen die sowohl intra- als auch postoperativ Komplikationen hatten, oder mehrere Komplikationen gleichzeitig werden in Abbildung 4 mehrfach aufgeführt.

Abb. 4.



Legende (Anzahl Patientinnen):

- 1 Perioperative Transfusion von Fremd- oder Eigenblut (8)
- 2 Läsion des vegetativen Nervensystems bei Entfernung der paraaortalen Lymphknoten (1)
- 3 Harnwegsinfekt (1)
- 4 Harnverhalt (1)
- 5 Hydronephrose (1)
- 6 Postoperativ febrile Temperaturen ohne Infektfokus (1)

## 5. Diskussion

Die moderne Krebsvorsorge in der gynäkologischen Praxis hat dazu geführt, dass das Zervixkarzinom in unseren Breiten heute ein eher seltener gynäkologischer Tumor geworden ist. Der Schweregrad dieser Erkrankung bleibt aber uneingeschränkt. Nahezu die Hälfte aller Patientinnen welche an einem Zervixkarzinom erkranken sind zwischen 25 und 50 Jahren alt [2] und nicht selten Mütter junger Familien. Während Patientinnen mit Zervixkarzinomen in frühen Stadien nahezu immer heilbar sind, sind die Verläufe fortgeschrittener Erkrankungen oft dramatisch.

Patientinnen mit Zervixkarzinom fallen durch vaginale Zwischenblutungen, Kontaktblutungen, Schmerzen oder bei sehr fortgeschrittener Erkrankung Miktions- bzw. Stuhlinkontinenz auf. Regelmässige klinische und zytologische Vorsorgeuntersuchungen lassen Zervixkarzinome oft in Frühstadien erkennen. Die Verdachtsdiagnose Zervixkarzinom muss histologisch gesichert werden. Mittels Knipsbiopsie oder Konisation werden die Diagnose des invasiven Karzinoms bestätigt, die lokale Ausbreitung und Infiltrationstiefe sowie die exakten Tumorcharakteristika (histologischer Typ, Grading, Einbrüche in Blut- oder Lymphgefässe usw.) bestimmt.

Aufgrund der histologischen Sicherung der Diagnose und der klinischen Untersuchung erfolgt die Stadieneinteilung der Erkrankung in die FIGO-Klassifikation (siehe Anhang 1). Solange das Karzinom auf die Zervix uteri beschränkt ist, kann die Patientin meist durch eine chirurgische Intervention geheilt werden. Verlässt der Tumor die Zervix und infiltriert den Aufhängeapparat des Uterus, die sogenannten Parametrien, die lokoregionären Lymphknoten oder gar Darm oder Blase, dann sinkt die Wahrscheinlichkeit einer kurativen Chirurgie massiv. Nicht selten kann in diesen Fällen eine Bestrahlung des Tumors und des Beckens die Patientin von ihrem Krebsleiden heilen.

Die Heilungschancen der Patientin sind also von der Wahl des geeigneten Therapieverfahrens abhängig. Die Entscheidung für die eine oder andere Therapiemodalität hängt ihrerseits vom exakten Staging der Tumorerkrankung ab. Der klinischen Beurteilung sind Grenzen der Untersuchungstechnik gesetzt. Die Folge davon sind Unter- oder Überschätzungen des Tumorstadiums mit konsekutiv falscher therapeutischer Weichenstellung. Obwohl nicht klinischer Standard, werden

nicht selten radiologische Zusatzuntersuchungen ergänzend zum Staging hinzugezogen. Die konventionellen radiologischen Untersuchungsmethoden für ein Tumorstaging des Zervixkarzinoms sind heute die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRI). Obwohl sie weit verbreitet sind können sie doch falsch negative oder falsch positive Resultate aufzeigen [4]. Einerseits sind kleine Gewebevolumina (Durchmesser <1cm) radiologisch oft nicht erkennbar. Andererseits kann radiologisch oft nicht zwischen Tumorgewebe, nekrotischen Gewebe oder Narbengewebe unterschieden werden.

Die Positronenemissionstomographie (PET) erkennt ein Gewebe an dessen metabolischen oder funktionellen Aktivitäten. Die PET gebraucht radioaktive Moleküle die sich in Geweben mit erhöhtem Metabolismus, zum Beispiel in Tumorgewebe, ansammeln. Das am häufigsten gebrauchte Radioisotop ist 18-Fluoro-deoxy-glucose (FDG). Es ist ein Glucoseanalog, das mittels Glucosetransporter in die Zelle transportiert wird und sich dort ablagert, da es keinem weiteren Metabolismus unterliegt. Die Ablagerung in den einzelnen Zellen korreliert mit dem Zellmetabolismus für Glucose und somit auch mit dem Malignitätspotential. Die Radioaktivität der Glukosemoleküle kann ausserhalb des Körpers detektiert werden, was eine Lokalisation von Tumoren oder Metastasen erlaubt. Neue Technologien erlauben eine Kombination zwischen FDG-PET und CT. Dadurch erhalten wir Bilder die uns gleichzeitig physiologische (durch FDG-PET) und anatomische (durch CT) Informationen liefern. Dadurch kann eine deutlich erhöhte Sensitivität für die Lokalisation von Tumoren und deren Metastasen erreicht werden [5-8]. Mit der vorliegenden retrospektiven Studie wurde untersucht, inwiefern die PET-CT bei der Entscheidungsfindung der geeigneten Therapie beim Zervixkarzinom hilfreich sein kann. Das Zielkriterium war dabei die Häufigkeit von Rezidiven oder Metastasen in den einzelnen Gruppen.

Der Einsatz der FDG-PET im kleinen Becken wurde aufgrund der Nachbarlage des Uterus zur Blase und den Ureteren mit der dortigen Anreicherung der Glukose erst als schwierig erachtet [4, 9]. Sugawara et al. [10] beschrieben in ihrer Studie 1999 den Nutzen der PET Untersuchung trotz auftretender Schwierigkeiten im Bereiche des Urogenitaltrakts.

Die Untersuchung mit FDG-PET hatte anfangs vor allem zwei Hauptziele: präoperatives Staging, posttherapeutische Verlaufskontrolle und Kontrolle bei Auftreten von Rezidiven.

Im präoperativen Staging war vor allen die An- oder Abwesenheit von Lymphknoten einer der wichtigsten Faktoren. In jüngster Zeit untersuchten und belegten mehrere Studien Sensitivität der FDG-PET Untersuchung bei der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken [4, 9-13]. Die Kombination der PET mit einer CT erlaubt uns heute die nuklearmedizinische Anreicherung der radioaktiven Glukose mit anatomischen Strukturen zu korrelieren und somit die Metastasen besser zu lokalisieren und spezifischer zu erkennen [4, 7].

Eine Früherkennung versteckter Lymphknotenmetastasen erleichtert die therapeutische Planung und erlaubt den Einsatz einer gezielten Radiotherapie unter Aussparung gesunden Gewebes.

Eine Verbesserung der Prognose in Bezug auf Metastasen oder Rezidive unter Einbeziehung einer peritherapeutischen PET/CT Untersuchung lässt sich in dieser Studie nicht erkennen. Ein möglicher Grund dafür wäre, dass in dieser Studie 12 von 37 Patientinnen (32%) mit prätherapeutischem PET-CT im Stadium I diagnostiziert und therapiert wurden. In der Gruppe ohne PET-CT waren es 15 von 26 Patientinnen (58%). Chung et al. 2009 berichteten von 34 Patientinnen mit Zervixkarzinom welche präoperativ mit PET-CT abgeklärt wurden. Acht dieser 34 Patientinnen hatten Lymphknotenmetastasen im PET-CT. Drei dieser Patientinnen erlitten postoperative Metastasen [14].

Die Inzidenz positiver Lymphknoten steigt mit dem Figo Stadium des Tumors. In der Literatur wird die Inzidenz positiver pelviner Lymphknoten im Stadium IB mit 12-22%, im Stadium IIA mit 10-27% und in Stadium IIB mit 34-43% angegeben. Dabei sollte beachtet werden, dass die tatsächliche Anzahl Metastasen höher sein könnte, da die histologische Untersuchung jeweils nur an wenigen Lymphknoten vorgenommen wird [15].

Sakuragi et al. fanden positive paraaortale Lymphknoten im Stadium IB in 1-4% vor. Im Stadium II steigt die Inzidenz positiver paraaortaler Lymphknoten auf 4.9% im Stadium III auf 16.7% [15-18]. Bei allen Patientinnen mit positiven paraaortalen Lymphknoten konnten positive pelvine Lymphknoten nachgewiesen werden. Insgesamt liegen zur Inzidenz positiver Lymphknoten in den Frühstadien des Zervixkarzinoms unterschiedliche Daten vor [16].

Bezüglich der Sensitivität einer PET/CT zur Lokalisation positiver pelviner oder paraaortaler Lymphknoten liegen in der Literatur unterschiedliche Resultate vor.

Sironi et al. [7] kommen in ihrer Studie zum Schluss, dass Lymphknoten deren kürzester Diameter grösser als 0.5cm beträgt, zuverlässig durch PET/CT erkannt werden können. Eine andere Studie von A. Amit et al. [19] widerspricht diesem Resultat und bezeichnet die Detektionsrate für Läsionen kleiner als 1.5cm als unzuverlässig.

Eine weitere Ursache für das Fehlen eines signifikanten Vorteils an disease free survival bei Patientinnen mit PET-CT staging könnte im Design der Studie liegen. Das Kollektiv der Patientinnen ist in beiden Gruppen relativ klein und inhomogen. Um konklusive Aussagen zu machen, müsste die Studie multizentrisch und mit sehr viel grösseren Kollektiven durchgeführt werden.

Bei einer Patientin wurde 2 Monate nach durchgeführter Wertheimscher Radikaloperation eine PET-CT durchgeführt und eine Lymphknotenmetastase diagnostiziert. Ob diese Metastase bereits präoperativ gesehen worden wäre, wenn die PET-CT früher statt gefunden hätte bleibt offen, darf aber angenommen werden. Ob die Patientin mit einer primären Radio-Chemotherapie, anstelle der Radikaloperation geheilt worden wäre ist erst recht spekulativ. Dennoch wäre dieser Patientin möglicherweise die Operation erspart geblieben, hätte mittels präoperativer PET-CT die Diagnose früher gestellt werden können. In einer neueren Studie konnte gezeigt werden, dass bei 8% aller PET-CT negativen Patientinnen mit Zervixkarzinom histologisch paraaortale Lymphknotenmetastasen gefunden wurden [20].

Die Möglichkeit einer perioperativen PET/CT Untersuchung zum Staging des Zervixkarzinoms bleibt vorerst wenigen Zentrumsspitalern vorbehalten. Da sich aber die Evidenzen häufen, dass die PET-CT eine geeignete Untersuchung ist, um die klinische Beurteilung zu ergänzen, ist sie seit Sommer 2006 [8, 21] kassenzulässig. Ob sich die Untersuchung etablieren oder eine CT ersetzen wird, bleibt abzuwarten. Alternative Verfahren wie die laparoskopische pelvine Lymphonodektomie oder gar die laparoskopische Sentinel-Lymphknotenbiopsie werden zur Zeit evaluiert [22-25].

Wie bereits erwähnt erfolgt die Therapie des Zervixkarzinoms stadienabhängig. Sehr frühe Stadien können durch eine grosszügige Konisation oder eine einfache Hysterektomie behandelt werden. Die Stadien IA2, IB1 und meist IIA werden durch eine radikale Hysterektomie nach Wertheim-Meigs-Okabajashi operiert. Ungleich der einfachen Hysterektomie werden bei der sehr viel aufwendigeren und riskanteren radikalen Hysterektomie die gesamten Parametrien und die lokoregionären

Lymphknoten mit entfernt. Bestätigt die histologische Aufarbeitung der Operationspräparate die präoperative Stadieneinteilung, dann ist mit der radikalen Hysterektomie die Behandlung der Patientin abgeschlossen. Wird aber postoperativ eine Infiltration des Tumors in die Parametrien oder in die Lymphknoten diagnostiziert, dann muss zusätzlich eine perkutane Radiotherapie des Beckens angeschlossen werden. Diese erhöht zwar die onkologische Sicherheit, ist aber nach einer radikalen Hysterektomie mit einer erheblichen zusätzlichen Morbidität vergesellschaftet.

Die Tumorstadien IB2, IIB, III und IV werden durch eine primäre Radio-Chemotherapie behandelt. Da nach abgeschlossener Radiotherapie histologisch gelegentlich noch Tumorzellen nachweisbar sind wird in neuerer Zeit gelegentlich im Anschluss an die Radiotherapie eine einfache Hysterektomie, also eine Entfernung des Uterus ohne Entfernung von Parametrien oder Lymphknoten, angeschlossen. Die Indikation, sowie der optimale Zeitpunkt dafür werden kontrovers diskutiert. Die vorliegende Studie untersuchte deshalb als zweite Frage, innerhalb welchen Intervalls eine einfache Hysterektomie nach abgeschlossener Radiotherapie angeschlossen werden soll. Die Zielkriterien waren dabei die Operationsdauer, der Blutverlust und die Komplikationsrate.

Die Resultate bezüglich intraoperativem Blutverlust sowie Operationsdauer zeigen in dieser Studie signifikant bessere Werte für eine Behandlung mit Radiochemotherapie und nachgezogener einfacher Hysterektomie im Vergleich zur Wertheimschen Radikaloperation. Diese Differenz ist nicht erstaunlich, weil die Wertheim Operation ein ungleich komplexerer Eingriff darstellt als die einfache abdominale Hysterektomie. Dennoch zeichnet sich ab, dass die Hysterektomie nach Bestrahlung technisch anspruchsvoller ist als in einem Vergleichskollektiv mit Hysterektomie wegen einer gutartigen Erkrankung ohne Vorbestrahlung. Die einfache abdominale Hysterektomie nach Bestrahlung beim Zervixkarzinom dauerte im Schnitt 2.5 Stunden, was im Vergleich zu einer einfachen Hysterektomie aus benigner Indikation lange ist. Dies deutet darauf hin, dass die Hysterektomie nach Bestrahlung technisch anspruchsvoller und mit mehr Risiken behaftet ist.

Diese Therapieform der Gruppe B wurde in den letzten drei Jahren der Studie vermehrt angewendet. Die Daten der Gruppe B sind daher eher neueren Datums. Da die Mehrzahl der Patientinnen der Gruppe B eine abdominale Hysterektomie erhielten, kann die nicht signifikante Abnahme der Hospitalisationsdauer nicht durch

die weniger invasiven Operationstechniken erklärt werden. Die Abnahme der Hospitalisationsdauer bei Patientinnen der Gruppe B könnte im Rahmen des verbesserten postoperativen Managements liegen. Dies auch, weil diese Patientinnendaten, wie bereits erwähnt, eher neueren Datums sind. Eine suffiziente postoperative Schmerztherapie geht einher mit einer kürzeren Hospitalisationszeit [26]. Allgemein lässt sich zudem festhalten, dass Patientinnen mit ein oder mehreren Komorbiditäten eine signifikant höhere Hospitalisationsdauer haben als Patientinnen ohne Komorbiditäten [27].

Die Patientinnen wurden in dieser Studie durchschnittlich neun Wochen abgeschlossener Radiotherapie operiert. Die Problematik einer zu frühen Operation liegt in der entzündlichen Veränderung des Gewebes nach Radiotherapie, wodurch es zu einer reaktiven Hyperämie kommt.

Eine späte Operation geht mit einer zunehmenden Fibrosierung des Gewebes einher, wodurch intraoperativ kaum noch Schichten für die Präparation erkennbar sind. Eine solche Vernarbung des Gewebes birgt ein höheres Risiko für Blasen-, Darm-, und Ureterläsionen in sich.

Patientinnen mit einfacher Hysterektomie nach Bestrahlung hatten in dieser Studie eine tiefere postoperative Komplikationsrate als Patientinnen mit radikaler Hysterektomie nach Wertheim. Dies ist insofern nicht unerwartet, als die Wertheimsche Radikaloperation einen sehr viel komplexerer chirurgischer Eingriff darstellt, als die einfache Hysterektomie. Dennoch zeigt auch hier die Komplikationsrate von einem Drittel, dass die einfache Hysterektomie nach Bestrahlung deutlich anspruchsvoller ist, als eine einfache Hysterektomie bei benigner Indikation.

Mehrere Studien neueren Datums untersuchten ernste postoperative Komplikationen bei Hysterektomie nach Bestrahlung. In diesen Studien fand die Operation zwischen fünf und sechs Wochen nach der Radiotherapie statt. Eine verminderte postoperative Morbidität tritt auf bei Patientinnen die präoperativ nur Tele- oder Brachytherapie erhielten [28].

Aus unseren Daten geht hervor, dass in den ersten 5 Wochen nach abgeschlossener Radiotherapie sowohl die Operationsdauer, als auch der Blutverlust am höchsten ist. Die kürzeste Operationsdauer und der niedrigste Blutverlust finden wir in der Zeit zwischen 6 und 10 Wochen postradiationem. Danach steigen beide Parameter wieder an. Es scheint sich also zu bestätigen, dass 6 bis 10 Wochen nach



abgeschlossener Radiotherapie der beste Zeitpunkt für die einfache Hysterektomie darstellt.

Aus den Resultaten kann in dieser Studie der Schluss gezogen werden, dass die Patientinnen der Gruppe B mit nachgezogener Hysterektomie bezüglich Operationszeiten und intraoperativem Blutverlust, aber auch bezüglich Rezidive und Metastasen ein besseres Resultat erzielen.

Dabei ist zu beachten, dass das Follow up der Patientinnen der Gruppe B insgesamt 11.2 Monate weniger lang ist als das Follow up der Gruppe A.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin, 2002. 52(1): p. 23-47.
2. <http://www.swisscancer.ch/broschueren/pdf/1072.pdf>. [cited.
3. Schweiz, K., Wichtige Zahlen zu Krebs in der Schweiz. 2008.
4. Pandit-Taskar, N., Oncologic imaging in gynecologic malignancies. J Nucl Med, 2005. 46(11): p. 1842-50.
5. Hyuck J.C., J.W.R., Sang-Soo S., Sun L., Joo-Young K., Seok-Ki K., Keon Wook K., Jong Seok L., Jun Yong J., Sang-Yoon P., Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma. Cancer, 2006. 106(4): p. 914-922.
6. Hany TF., S.H., Goerres GW., Buck A., von Schulthess GK., PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET/CT system-initial results. Radiology, 2002. 225: p. 575-581.
7. Sironi, S., et al., Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. Radiology, 2006. 238(1): p. 272-9.
8. Strobel K., V.-H.P., Hany Th., Ueber den sinnvollen Einsatz der PET/CT in der Onkologie. Schweiz Med Forum, 2007. 7: p. 270-277.
9. Nakamoto, Y., T. Saga, and S. Fujii, Positron emission tomography application for gynecologic tumors. Int J Gynecol Cancer, 2005. 15(5): p. 701-9.
10. Nakagawa, K., et al., Impact of laparoscopic cystectomy on fecundity of infertility patients with ovarian endometrioma. J Obstet Gynaecol Res, 2007. 33(5): p. 671-6.
11. Yen, T.C. and C.H. Lai, Positron emission tomography in gynecologic cancer. Semin Nucl Med, 2006. 36(1): p. 93-104.
12. Havrilesky, L.J., et al., FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. Gynecol Oncol, 2005. 97(1): p. 183-91.
13. Wong, T.Z., E.L. Jones, and R.E. Coleman, Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer. Mol Imaging Biol, 2004. 6(1): p. 55-62.
14. Chung, H.H., et al., Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy. Gynecol Obstet Invest, 2009. 67(1): p. 61-6.
15. Sakuragi, N., Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. Int J Clin Oncol, 2007. 12(3): p. 165-75.
16. Schieder, K., et al., Steroid receptor status as prognostic factor in ovarian cancer. Gynäkologisch-Geburtshilfliche Rundschau, 1990. 30(Suppl 1): p. 65-7.
17. Sakuragi, N., et al., [The incidence and clinical significance of paraaortic lymph node metastases in patients with uterine cervical cancer]. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi, 1990. 42(1): p. 60-6.
18. Havrilesky, L.J., et al., Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for stage IB2 cervical cancer. Gynecol Oncol, 2004. 93(2): p. 429-34.

19. Amit, A., et al., The role of hybrid PET/CT in the evaluation of patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 2006. 100(1): p. 65-9.
20. Boughanim, M., et al., Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area. *J Clin Oncol*, 2008. 26(15): p. 2558-61.
21. 12/06), V.d.E.ü.L.i.d.o.K.v.S.S., 2006.
22. Ayhan A., H.C., Dursun P., Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World Journal of Surgical Oncology*, 2008. 6(53).
23. Kara P., A.A., Caner B., Gültekin M., Ugur O., Bozkurt Fani M., Usubutum A., Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperativ gamma probe, and blue dye. *Ann Nucl Med*, 2008. 22: p. 487-494.
24. Nickles Fader A., E.R.P., Cost M., Kanbour-Shakir A., Kelley J.L., Schwartz B., Sukumvanich P., Comerci J., Sumkin J., Elishaev E., Cencia Rohan L., Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: Utility of intraoperativ versus postoperativ assessments. *Gynecol Oncol*, 2008. 111: p. 13-17.
25. Song-Hua Y., X.-F.L., Wei-Hua J., Jian-Ling H., Mei W., Ling D., Li-Zhi L., Xiao-Yun W., Yi-Xin Z., Molecular Diagnosis of sentinel lymph node metastases in cervical cancer using squamous cell carcinoma antigen. *Clin Cander Res*, 2008. 14: p. 5571-5578.
26. Bonnet, F. and E. Marret, Postoperative pain management and outcome after surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007. 21(1): p. 99-107.
27. Dean, M.M., M.A. Finan, and R.C. Kline, Predictors of complications and hospital stay in gynecologic cancer surgery. *Obstet Gynecol*, 2001. 97(5 Pt 1): p. 721-4.
28. Monk, B.J., et al., Radical hysterectomy after pelvic irradiation in patients with high risk cervical cancer or uterine sarcoma: morbidity and outcome. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1993. 14(6): p. 506-11.
29. Janssen J., L.W., *Statistische Datenanalyse mit SPSS mit Windows*. 2003, Berlin: Springer Verlag.

## 7. Anhang

### Anhang 1 Einteilung der Karzinome

Zervixkarzinome werden klinisch eingeteilt nach dem System der ‚International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)‘.

Tabelle 1. Stadieneinteilung des Cervix-Karzinoms

<b>FIGO- Stadien</b>			<b>Definition</b>
<b>0</b>			Carcinoma in situ
<b>I</b>			invasives auf die Cervix beschränktes Karzinom. Die Ausdehnung auf das Korpus uteri bleibt dabei unberücksichtigt
	la		präklinisches, invasives Karzinom (nur mikroskopische Diagnose)
		la 1	Stromainvasion $\leq 3\text{mm}$ in der Tiefe ab Basalmembran und/oder $< 7\text{mm}$ im Oberflächendurchmesser
		la 2	Stromainvasion $> 3\text{mm}$ $\leq 5\text{mm}$ in die Tiefe ab Basalmembran und/oder $\leq 7\text{mm}$ im Oberflächendurchmesser
	lb		Tumor grösser als in la2 bzw. alle Läsionen, die makroskopisch erkennbar sind, selbst wenn nur eine oberflächliche Invasion vorliegt
		lb 1	klinische Läsion $\leq 4\text{cm}$ im Durchmesser
		lb 2	klinische Läsion $> 4\text{cm}$ im Durchmesser
<b>II</b>			Zervixüberschreitendes Karzinom, Beckenwand noch nicht erreicht. Befall der Vagina, aber nicht des unteren Drittels
	Ila		keine Infiltration des Parametriums
	Ilb		Infiltration des Parametriums
<b>III</b>			Ausdehnung des Karzinoms bis zur Beckenwand und/oder Übergreifen auf das untere Drittel der Vagina und/oder karzinombedingte Hydronephrose bzw. stumme Niere
	IIla		unteres Drittel der Vagina befallen, aber nicht die Beckenwand
	IIlb		Ausdehnung bis zur Beckenwand und/oder karzinombedingte Hydronephrose bzw. stumme Niere
<b>IV</b>			Karzinom hat das kleine Becken überschritten oder ist in die Blasen- oder Rektumschleimhaut eingewachsen
	IVa		Harnblasen- oder Rektumschleimhautinfiltration
	IVb		Karzinom hat das kleine Becken überschritten (Fernmetastasen)

## Anhang 2

### Operationseinteilung nach Piver

#### - Piver I (Operation nach *TeLinde*):

komplette Entfernung der Cervix uteri nach Lateralisierung der Ureteren, ohne diese aus dem umgebenden Gewebe herauszupräparieren.

#### - Piver II (modifiziert-radikale Hysterektomie):

Entfernung von parazervikalem Gewebe nach Herauspräparieren der Ureteren ohne Herauslösen aus dem Lig. pubovesicale; Resektion der Ligg. sacrouterina in der Mitte zwischen Uterus und Os sacrum. Die A. uterina wird medial des Ureters abgesetzt. Resektion des oberen Drittels der Vagina.

#### - Piver III (radikale Hysterektomie, Operation nach Wertheim):

Präparation des Ureters bis zur Einmündung in die Blase unter Schonung eines kleinen lateralen Anteils des Lig. pubovesicale; Resektion der Ligg. sacrouterina am Os sacrum; Resektion der oberen Hälfte der Vagina.

#### - Piver IV:

Komplettes Herauslösen des Ureters aus dem Lig. pubovesicale; Absetzen der A. vesicalis sup.; Resektion von drei Viertel der Vagina.

#### - Piver V:

In der Regel angewendet bei zentralem Rezidiv mit Befall des distalen Ureters. Hierbei wird der befallene distale Ureteranteil reseziert und eine Neuimplantation in die Blase vorgenommen.

## Anhang 3

### Follow-Up Bogen an die niedergelassenen Aerzte



B Nord 305

Herr Dr. med.  
T. Niggli  
FMH f. Innere Med.  
Grundstrasse 5  
8126 Zumikon

Zürich, 30.04.2008

**Prof. Dr. Daniel Fink**  
Klinikdirektor

UniversitätsSpital Zürich  
Poliklinik für Gynäkologie  
Frauenklinikstrasse 10  
CH-8091 Zürich

**Sprechstunde für  
Gynäkologische Onkologie**  
Telefon 044 255 51 50  
Telefax 044 255 44 05

Betrifft: Frau Dominga Peguero Ruh, 08.06.1953, 8126 Zumikon  
Carcinoma colli FIGO IIIB

Sehr geehrte Herr Dr. Niggli

Zur genannten Patientin haben wir einige Fragen für unsere Studien.

~~Wir sind Ihnen für die Beantwortung dieser Fragen sehr dankbar:~~

Die Patientin lebt ohne Zeichen von Tumor ..... mit Lokalrezidiv .....

mit Regionalrezidiv ..... mit Fernmetastasen, wo: .....

Datum der letzten Kontrolle: .....

Therapie seit der letzten Kontrolle in unserer Klinik: ja .... nein ....

Falls ja: .... Radiotherapie, Institut: .....

.... Zytostatische Therapie (Hormon) .....

.... andere Therapien, welche .....

Die Patientin ist gestorben am: ..... wo: .....

Todesursache: Primärtumor ..... Fernmetastasen .....

andere Ursache: .....

Sektion: ja nein

Bemerkungen:

Mit bestem Dank und freundlichen Grüßen  
Universitäts-Frauenklinik Zürich

beiliegend: frankiertes Couvert

## Anhang 4 Signifikanztests

[29] Die Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS durchgeführt.

### Aufgabe

#### 1) Vergleichen von Prozentwerten

#### 2) Methode : CHI-Quadrat-Unabhängigkeitstest

H0: Gruppe A = Gruppe B

Custom Table			
		Gruppe	
		Gruppe 1	Gruppe 2
		Count	Count
gestorben	nicht verstorben	27	25
	verstorben	7	4

Pearson Chi-Square Tests		
		Gruppe
gestorben	Chi-square	.501
	df	1
	Sig.	.479

Results are based on nonempty rows  
and columns in each innermost subtable.

**Interpretation:** Die Differenz der Prozentsatzdifferenz ist auf dem 0.05-Niveau **nicht** statistisch signifikant. H0 kann nicht abgelehnt werden. Es gibt keine signifikanten Gruppenunterschiede im Hinblick auf die Sterblichkeit an den Folgen des Zervixkarzioms. Man kann die Gruppenunterschiede nicht auf die Behandlungsart zurückführen.

### Aufgabe:

#### 1) Auftreten von Metastasen, Vergleich des Zeitraums in Monaten

#### 2) Methode: T-test für unabhängige Stichproben

### Gruppenstatistiken

	Gruppe A oder B	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Auftreten von Ablegern bei Gebärmutterhalskrebs in 2 Gruppen nach Monaten	Gruppe A	13	17.46	18.049	5.006
	Gruppe B	5	18.40	10.807	4.833

Metastasen bei Zervixkarzinom in 2 Gruppen nach Monaten

### Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2- seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
Varianzen sind gleich	.965	.340	-.108	16	.915	-.938	8.703	-19.388	17.512
Varianzen sind nicht gleich			-.135	12.421	.895	-.938	6.958	-16.043	14.166

### Aufgabe

1) Vergleich von Prozentsätzen

2) Methode: CHI Quadrat Unabhängigkeitsanalyse

H0: mit PET-CT = ohne PET-CT

Custom Table

		Gruppe	
		Gruppe 1	Gruppe 2
		Count	Count
PETCT	ohne PET-CT	27	22
	mit PET-CT	10	4



### Pearson Chi-Square Tests

	Gruppe
PETCT Chi-square	1.198
df	1
Sig.	.274

Results are based on nonempty rows  
and columns in each innermost  
subtable.

**Interpretation:** Die Differenz der Prozentsatzdifferenz ist auf dem 0.05-Niveau **nicht** statistisch signifikant. H0 kann nicht abgelehnt werden. Man kann die Gruppenunterschiede nicht auf die Behandlungsart zurückführen.

### Aufgabe

- 1) Vergleich von Auftreten von Metastasen in Monaten
- 2) Methode: T-test für unabhängige Stichproben

### Gruppenstatistiken

	Gruppe PET oder nicht PET	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Auftreten von Ablegern bei Gebärmutterhalskrebs in 2 Gruppen nach Monaten	mit PET	10	21.54	17.338	4.809
	ohne PET	4	7.80	4.764	2.131

**Test bei unabhängigen Stichproben**

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
Varianzen sind gleich	3.995	.043	1.717	16	.105	13.738	8.000	-3.221	30.698
Varianzen sind nicht gleich			2.612	15.394	.019	13.738	5.260	2.553	24.924

**Aufgabe:**

- 1) 2 Gruppen Patientinnen welche im USZ unterschiedliche Therapien bei derselben Diagnose erhielten
- 2) Gruppenunterschiede (4 Parameter)
- 3) Methode: T-Test für unabhängige Stichproben

**Deskriptive Statistik der Kennwerte:**

- 1) Deskriptive Statistik über alle Gruppen (Tabelle 1).

Tabelle 1 Deskriptive Statistik über alle Gruppen

	N	Min.	Max.	Mittelwert	Standardabweichung
Hospitalisationstage / N	61	5	50	12.90	6.68
Blutverlust / ml	58	30	2700	849.66	684.63
Operationsdauer / min	57	55	380	210.88	80.21
Operationspräparat-Gewicht (g)	58	28	1400	122.69	179.80
Gültige Werte (Listenweise)	54				

Interpretation der Daten:

## 2) Deskriptive Statistik differenziert nach zwei Gruppen (Tabelle 2)

Tabelle 2 Deskriptive Statistik differenziert nach Gruppe A & B

	Gruppe A					Gruppe B				
	Mittelwert	Min.	Max.	Standardabweichung	N	Mittelwert	Min.	Max.	Standardabweichung	N
Hospitalisationstage / N	14	5	25	4	32	12	6	50	9	29
Blutverlust / ml	1210	400	2700	654	29	489	30	2500	507	29
Operationsdauer / min	270	190	380	52	28	154	55	280	58	29
Operationspräparat-Gewicht (g)	168	30	1400	245	29	78	28	160	37	29

Interpretation der Daten:

Im Folgenden wird untersucht, ob die Gruppen-Unterschiede dargestellt in Tabelle 2 nicht zufällig sind, sondern den unterschiedlichen Therapien zuzuschreiben sind.

Dazu werden für die vier Parameter Hospitalisationstage (N), Blutverlust (ml), Operationsdauer (min) und Operationspräparat-Gewicht (g) Mittelwertvergleiche anhand eines t-Test durchgeführt. Anhand dieses Verfahrens kann festgestellt werden, dass die Unterschiede je nach Vertrauensintervall (95 %) nicht zufällig sind [29].

Die t-Test-Variante „unabhängige Stichproben“ erlaubt die Signifikanz des Unterschieds von Mittelwerten zweier Gruppen zu testen. Zuerst ist es notwendig zu klären, ob eine Gleichheit der Varianzen besteht: Es können nämlich falsche Ergebnisse herauskommen, wenn sich die Varianz von Gruppe A mit der Varianz von Gruppe B unterscheidet.

### Test der Varianzen mit dem Levene-Test (vgl. Tabelle 3)

Tabelle 3 Test auf Homogenität der Varianz nach Gruppe A & B

		Levene- Statistik	df1	df2	Signifikanz
Hospitalisationstage / N	Basiert auf dem Mittelwert	3.581	1	52	.064
Blutverlust / ml	Basiert auf dem Mittelwert	3.619	1	52	.063
Operationsdauer / min	Basiert auf dem Mittelwert	.086	1	52	.771
Operationspräparat-Gewicht (g)	Basiert auf dem Mittelwert	3.254	1	52	.077

Die Signifikanzen zeigen, dass sich die Varianzen der Parameter in beiden Gruppen nicht signifikant von einander unterscheiden. Daraus folgt, dass der t-Test für unabhängige Stichproben mit gleicher Varianz angewendet werden muss [29].

### t-Test (Tabelle 4 und Tabelle 5)

Tabelle 4 Gruppenstatistiken

	Gruppe A oder B	N	Mittelwert	Standardab- weichung	Standardfehler des Mittelwertes
Hospitalisationstage / N	Gruppe A	32	13.81	4.231	.748
	Gruppe B	29	11.90	8.595	1.596
Blutverlust / ml	Gruppe A	29	1210.34	654.296	121.500
	Gruppe B	29	488.97	506.559	94.066
Operationsdauer / min	Gruppe A	28	270.00	51.854	9.800
	Gruppe B	29	153.79	58.365	10.838
Operationspräparat- Gewicht (g)	Gruppe A	29	167.59	245.461	45.581
	Gruppe B	29	77.79	37.242	6.916

Tabelle 5 Test auf Mittelwertsdifferenzen

	T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Obere	Untere
Hospitalisationstage / N	1.121	59	.267	1.916	1.710	-1.505	5.337
Blutverlust / ml	4.695	56	.000**	721.379	153.657	413.567	1029.192
Operationsdauer / min	7.936	55	.000**	116.207	14.642	86.863	145.551
Operationspräparat-Gewicht (g)	1.948	56	.056*	89.793	46.103	-2.562	182.148

Untersuchungshypothesen:

$H_0$  : Differenz der Mittelwerte gleich Null (die Unterschiede lassen sich nicht auf die Behandlungsmethode zurückführen)

$H_1$  : Differenz der Mittelwerte signifikant (die Unterschiede lassen sich auf die Behandlungsmethode zurückführen)

Interpretation der Ergebnisse:

Bei einem Vertrauensintervall von 95 % - das so zu interpretieren ist, dass die Signifikanz (2-seitig) zu 95 % nicht zufällig sein kann (entspricht 5 % Fehlerrisiko) – ergeben sich bezüglich der vier Parameter folgende Ergebnisse:

## 1. Hospitalisationstage / N

Signifikanz = 0.267 →  $H_0$  wird angenommen, d.h. kein Unterschied bei Hospitalisationstage im Hinblick auf die Therapie.

## 2. Blutverlust / ml

Signifikanz = 0.00 →  $H_0$  wird abgelehnt, d.h. Unterschied bei Blutverlust im Hinblick auf die Therapie.

-> Die Differenz des Blutverlustes zwischen Gruppe A und B ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit real und kein Produkt zufälliger Verzerrungen durch die Stichprobenauswahl. Es liegt somit an der Therapie.

### 3. Operationsdauer / min

Signifikanz = 0.00 →  $H_0$  wird abgelehnt, d.h. kein Unterschied bei Operationsdauer im Hinblick auf die Therapie.

-> Die Differenz der Operationsdauer zwischen Gruppe A und B ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit real und kein Produkt zufälliger Verzerrungen durch die Stichprobenauswahl. Es liegt somit an der Therapie.

### 4. Operationspräparat-Gewicht (g)

Signifikanz = 0.56 →  $H_0$  wird angenommen, d.h. Unterschied bei Operationspräparat-Gewicht im Hinblick auf die Therapie.

## *7. Verdankungen*

Ich möchte allen, die mir die Arbeit an meiner Dissertation ermöglicht und erleichtert haben, ganz herzlich danken:

- meinem Freund für seine unendliche Geduld und moralische Unterstützung
- Timo Ohnmacht für die Hilfe bei statistischen Auswertungen und Tabellen
- Astrid Hälg für die Erledigung administrativer Belange
- den Praxisassistentinnen am Universitätsspital für die Daten

## 8. Curriculum vitae

Sieberstrasse 16  
CH-8055 Zürich

Telefon 044 850 58 26  
Natel 079 409 14 75  
E-Mail [sabina.f@gmx.ch](mailto:sabina.f@gmx.ch)

# Sabina Fischer

---

### Persönliche

*Zivilstand: ledig*

### Angaben:

*Nationalität: Schweizerin*

*Geburtsdatum: 10. Februar 1980*

*Geburtsort: Luzern*

*Aufgewachsen mit einem jüngeren Bruder und einer jüngeren Schwester in Luzern und Horw LU*

### Ausbildung:

1992 - 1999

Kantonschule Luzern Matura Typ C

August 1999 - Februar 2000

Sprachaufenthalt in Rom

Ab Oktober 2000

Studium der Humanmedizin Universität Zürich

Februar 2004 - Juli 2004

Erasmus Austauschsemester in Palermo, Italien

Oktober 2007

Staatsexamen in Humanmedizin Universität Zürich

Januar 2008 - Dezember 2008

Stelle als Assistenzärztin Chirurgie GZO Spital Wetzikon

Ab März 2009

Stelle als Assistenzärztin Innere Medizin Spital Männedorf

### Praktika:

Februar - August 2000

Praktikum im Alters- und Pflegeheim Kirchfeld Horw LU

August 2001 - Januar 2003

Callcenteragentin bei Mobility Carsharing Schweiz

Februar - September 2003

Praktikum im "hospital publico para niños 'Baca Ortiz' " in Quito, Ecuador

Oktober 2004 - Januar 2005

Anstellung bei "permed AG Zürich" (private Spitex)